

⑤ Int. Cl.

C 07 d 27/26

A 61 k 27/00

C 12 k 7/00

⑤ 日本分類

16 E 331

30 B 1

36(2) B 5

⑨ 日本国特許庁

⑩ 特許出願公告

昭48-19628

特 許 公 報

④ 公告 昭和48年(1973)6月14日

発明の数 2

(全 3 頁)

⑤ 4-ニトロピロール-2-カルボン酸ヒドラチ
ド誘導体の製法

① 特 願 昭44-1434

② 出 願 昭44(1969)1月7日

③ 発 明 者 山辺茂

同 豊中市曾根東町1の4の16

同 清水当尚

同 神戸市須磨区須磨本町2の1の29

同 山本格次

奈良市南京終町字出合418桂木

団地16号502

⑦ 出 願 人 大日本製薬株式会社

大阪市東区道修町3の25

⑧ 代 理 人 弁理士 坪井有四郎

発明の詳細な説明

本発明は、一般式



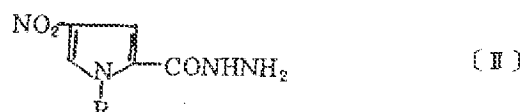
(式中Rは水素原子または低級アルキル基を意味し、R'およびR''は同一または異なつて、水素原子、低級アルキル基またはアリール基を意味する。)

で表わされる新規4-ニトロピロール-2-カルボン酸ヒドラチド誘導体の製法に係る。

本発明により得られる化合物(I)は抗トリコモナス菌作用を示す他、ウイルスの細胞内増殖の場において、ウイルスの細胞外への遊出を促進する極めて特異な作用を有し、医薬としてのみならず、種々の面に亘つて有用な化合物である。本発明により得られる化合物のうち特に好ましい化合物は、4-ニトロピロール-2-カルボン酸イソプロピリデンヒドラチド、1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸イソプロピリデンヒドラチド、1-メチル-4-ニトロピロール-2-

1-カルボン酸サリチリデンヒドラチドである。

本発明によれば一般式



(式中Rは前掲と同じものを意味する。)

で表わされる4-ニトロピロール-2-カルボン酸ヒドラチド類に一般式



(式中R'およびR''は前掲と同じものを意味する。)

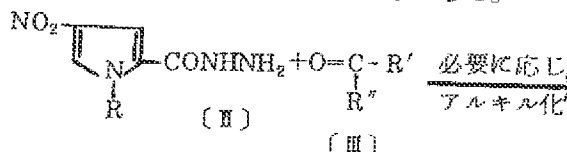
で表わされるカルボニル化合物を作用させ、更に所望によりアルキル化反応を行なうことにより、

目的化合物(I)を得ることができる。化合物(II)と(III)とを縮合反応させるには、溶媒の不存在下、または原料の性状によりこれを溶媒に兼ねさせてもよいが、通常水またはアルコール等本反応を阻害しない溶媒中、室温または若干加温下で行なわれる。

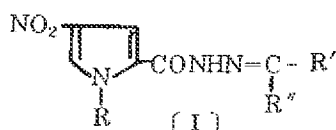
この様にして得られる化合物のうちRが水素原子、すなわち4-ニトロピロール-2-カルボン酸ヒドラチドとカルボニル化合物(III)とを反応させて得られる化合物である場合には、所望により更に公知のアルキル化反応をさせることにより、該化合物のピロール核の1位をアルキル化した化合物に変換することができる。

この反応においては、原料化合物を無水のアルコールに溶解させ、アルカリ金属アルコラートを加え、アルカリ金属塩に導き、これにハロゲン化アルキル等の公知のアルキル化剤を加え、室温もしくは加温下で反応させることにより得られる。

以上の反応を式で示すと次の通りである。



3



〔式中R, R' およびR'' は前掲と同じものを意味する。〕

以下実施例を挙げて更に具体的に説明する。

実施例 1

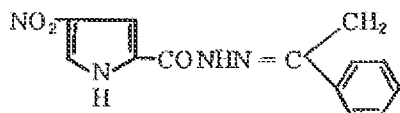
4-ニトロピロール-2-カルボン酸イソプロピリデンヒドラチドの製法



4-ニトロピロール-2-カルボン酸ヒドラチド1.7 gをアセトン中数分間還流し濾過、濾液を濃縮乾固し、残渣をアセトンから再結晶すれば、淡黄色結晶の目的物1.9 gを得る。mp 247℃

実施例 2

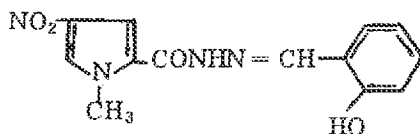
4-ニトロピロール-2-カルボン酸-(1-フェニル)エチリデンヒドラチドの製法



4-ニトロピロール-2-カルボン酸ヒドラチド1.7 gとアセトフェノン1.32 gをメタノール中加温還流させ、冷後析出する結晶を濾取メタノールから再結晶すると淡黄色結晶の目的物2.5 gを得る。mp 247~249℃

実施例 3

1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸サリチリデンヒドラチドの製法

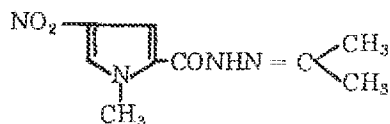


1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸ヒドラチド1.84 gとサリチルアルデヒド1.34 gをメタノール中加熱還流させ、溶解後冷却し、析出する結晶を濾取、メタノールから再結晶すると淡黄色針状晶の目的物2.8 gを得る。mp 260℃以上

実施例 4

1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸イソプロピリデンヒドラチドの製法

4



1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸ヒドラチド1.8 gをアセトン中加温、還流し、溶解後、反応液を濾過、濾液を濃縮し、乾固し、残渣をアセトンから再結晶すると、淡黄色結晶の目的物2.1 gを得る。mp 210~212℃

10 実施例 5

1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸イソプロピリデンヒドラチドの製法

4-ニトロピロール-2-カルボン酸イソプロピリデンヒドラチド2.1 gをナトリウムメチラート0.54 gと共に無水エタノールに懸濁させ、室温にてヨードメチル4.3 gを滴下、4~5時間撈拌を続ける。反応後、減圧濃縮し、残渣に5%塩酸水を加え、不溶物を濾取し、水洗乾燥後、シリカゲルカラムクロマトに付す。アセトン1;クロロホルム2の混合溶媒にて溶出させる。第1留分を集め、溶媒を留去、残渣をアセトンから再結晶すると、淡黄色結晶の目的物0.51 gを得る。mp 210~212℃

参考例

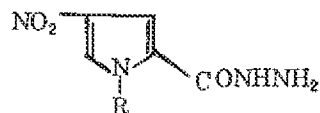
4-ニトロピロール-2-カルボン酸ヒドラチドの製法

4-ニトロピロール-2-カルボン酸エチルエステル1.84 gを5~10 mlのエタノールに溶解させヒドラジンヒドラート6.2 gを加え封管中150℃にて6~7時間反応させる。反応後、反応混合物を減圧にて濃縮乾固し、残渣を酢酸水にて充分洗浄後、水洗、乾燥し、メタノールより再結晶すると目的物1.1 gを得る。

mp 263~265℃

35 ⑤特許請求の範囲

1 一般式



〔式中、Rは水素原子または低級アルキル基を意味する。〕

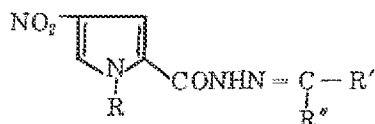
で表わされる4-ニトロピロール-2-カルボン酸ヒドラチド類に一般式

5



(式中、R' および R'' は同一または異なつて、水素原子、低級アルキル基またはアリール基を意味する。)

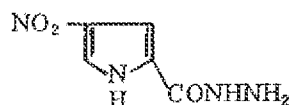
で表わされるカルボニル化合物を作用させることを特徴とする一般式



(式中、R, R' および R'' は前掲と同じものを意味する。)

で表わされる4-ニトロピロール-2-カルボン酸ヒドラチド誘導体の製法。

2 式



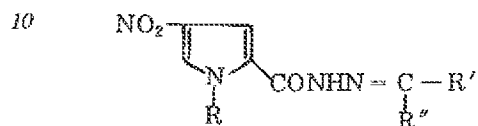
6

で表わされる4-ニトロピロール-2-カルボン酸ヒドラチドに一般式



5 (式中、R' および R'' は同一または異なつて、水素原子、低級アルキル基またはアリール基を意味する。)

で表わされるカルボニル化合物を作用させ、次いでアルキル化反応させることを特徴とする一般式



(式中、Rは低級アルキル基を意味し、R' および R'' は前掲と同じものを意味する。)

15 で表わされる4-ニトロピロール-2-カルボン酸ヒドラチド誘導体の製法。